

Перспективи застосування імуномодулювальних засобів при туберкульозі органів дихання

С.В. Зайков, О.В. Пликанчук,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

У XXI ст. туберкульоз продовжує залишатися глобальною проблемою людства. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загальна кількість хворих на туберкульоз сягає 50-60 млн, щорічно у світі реєструють 7-10 млн нових випадків захворювання на туберкульоз, близько 3 млн осіб помирають від нього. Крім того, за прогнозами експертів ВООЗ, протягом наступного десятиліття у світі передбачається розвиток 90 млн нових випадків туберкульозу, а 20-30 млн людей можуть померти від цієї недуги.

В Україні туберкульоз із 1995 р. набув характеру епідемії, позаяк кількість хворих перевищила 1% населення країни. Так, захворюваність на легеневі форми туберкульозу в 1995 р. становила 64,7 випадку [21], а в 2006 р. – уже 83,2 на 100 тис. населення. Для нашої країни туберкульоз став національною проблемою внаслідок несприятливої екологічної ситуації, нестабільності соціально-економічних умов, збільшення ризику у зв'язку з поширенням ВІЛ-інфекції, міграцією населення та зростанням частоти полі- і мультирезистентного туберкульозу [31]. Як зазначають В.М. Мельник та ін. [16], в Україні за останнє десятиліття також значно погіршилися клінічні прояви туберкульозу, часто відмічається обтяжений його перебіг, з'являються раніше майже не поширені гостропрогресуючі форми, частіше реєструються медикаментозна стійкість мікобактерій туберкульозу (МБТ) і поєднання специфічного процесу з неспецифічною бактеріальною та грибковою інфекцією.

Дотепер актуальною проблемою фтизіатрії залишається недостатня ефективність лікування хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень. Тяжкий перебіг хвороби та уповільнена її регресія часто зумовлені порушенням стану імунної системи у таких пацієнтів. Вирішальна роль у патогенезі туберкульозу належить імунологічним механізмам, які визначають характер хвороби та особливості її клінічного перебігу [37, 38]. Загальновідомо, що туберкульоз – це вторинний імунодефіцит, при якому функціональна активність системи захисту організму суттєво знижена. Це типове захворювання, в патогенезі якого перебудова імунної системи відіграє вагомий роль. Як стверджують О.В. Темчура та ін. [30], інфікування *Mycobacterium tuberculosis* запускає в організмі різноманітні захисні механізми, серед яких ключове значення для формування імунітету мають макрофагальна і Т-клітинна ланки. Розвиток туберкульозної інфекції багато в чому визначається антимікробною активністю макрофагів, значний вплив на яку здійснюють Т-лімфоцити (CD4+ і CD8+) 1-го типу, що продукують прозапальні цитокини. Отже, перебіг та прогноз захворювання здебільшого

залежать від цитокінового фону, який сформувався в осередку інфекції. За М.В. Синіциним та ін. [28], негативний вплив на імунітет здійснюють не тільки МБТ і продукти їхньої життєдіяльності, а й бактерицидна та бактеріостатична дія протитуберкульозних препаратів, котрі впливають на МБТ і змінюють біологічні властивості збудника туберкульозу.

Загальновідомо, що при туберкульозі спостерігаються порушення системного та місцевого імунітету [37, 38]. При цьому в осіб із різними формами туберкульозу легень визначаються серйозні порушення як клітинного, так і гуморального імунітету. Так, виражене пригнічення клітинного імунітету діагностують у 70-85% хворих на туберкульоз [28]. Зі зростанням поширеності туберкульозного процесу спостерігаються більш суттєві зрушення в Т-ланці імунітету, що пов'язані з кількісним та функціональним імунодефіцитом, а також зниження специфічного протитуберкульозного захисту й активізація продуктивної функції В-лімфоцитів [22]. Отже, у пацієнтів з уперше виявленим туберкульозом легень основні імунологічні порушення проявляються Т-клітинною недостатністю, дисфункцією В-лімфоцитів, розвитком аутоімунних і специфічних реакцій. Тому з метою підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз цілком логічним виглядає застосування імуномодулювальних засобів, здатних змінювати силу, характер і спрямованість імунних реакцій.

Інтенсивна хіміотерапія туберкульозу препаратами, що впливають безпосередньо на збудника захворювання, залишається головною та обов'язковою складовою сучасного підходу до лікування цієї патології. Але поряд із цим важливе значення мають і методи патогенетичної терапії, спрямовані на відновлення та зміцнення власних імунних (захисних) сил організму [11]. Тому одним зі шляхів підвищення ефективності терапевтичних заходів може бути вплив на імунну систему організму, функціональна активність якої при туберкульозі суттєво знижена, а застосування тривалої (6-12 міс) багатокomпонентної (4-6 антимікобактеріальних препаратів) медикаментозної терапії ще більше ускладнює її відновлення [4, 27].

Імуномодулювальну терапію при туберкульозі бажано проводити після ліквідації синдрому інтоксикації та аналізу функції клітинного й гуморального імунітету, неспецифічних факторів захисту, які, про що йшлося вище, частіше за все порушені, особливо при деструктивних формах туберкульозу легень. З метою їх вивчення доцільні збір імунологічного анамнезу, клінічне та лабораторне імунологічне дослідження.

Для покращання результатів протитуберкульозної терапії та корекції порушень імунного статусу у фтизіатрії існує

досвід використання **препаратів тимусу** (Т-активіну, тималіну, тимогену, тимоптину, вілозену) і **неспецифічних імуностимуляторів** (кемантану, аміксину, нуклеїнату натрію, поліоксидонію, циклоферону, галавіту, ісміжену, кіпферону, текому) [2, 11, 15, 27, 32, 33]. Однак не всі вони виявляють достатньо високу ефективність і безпечність при лікуванні хворих на туберкульоз, нерідко мають неоптимальний склад [13, 14]. Як зазначають Р.М. Хайтов і Б.В. Пінегін [32, 33], клінічна ефективність тимічних препаратів 1-го ряду не викликає сумніву, проте в них є один, але суттєвий недолік: вони являють собою нерозділену суміш біологічно активних пептидів і їх досить важко стандартизувати. За спостереженнями інших авторів [34], тимоген показаний лише хворим на інфільтративний туберкульоз у фазі розпаду без виражених фіброзних змін, а також при збереженні резервних можливостей лімфоцитарної та нейтрофільної ланок імунітету. Найкращі ж результати від лікування імуномодуляторами досягнуто при одночасному застосуванні тимогену та інтерферону, що несе за собою додаткові економічні витрати та додатковий ризик розвитку побічних реакцій, властивих препаратам інтерферонового ряду.

Аміксин, що застосовувався в комплексній терапії туберкульозу органів дихання, є синтетичним індуктором інтерферону. Він стимулює гуморальну імунну відповідь, активує фагоцитоз, відновлює співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, чинить пряму противірусну дію [12]. **Нуклеїнат натрію** – це натрієва сіль нуклеїнової кислоти, отриманої шляхом гідролізу та очищення з дріжджів. Препарат має здатність стимулювати фактори природного та набутого імунітету. Проте негативною стороною застосування нуклеїнату натрію та його похідних є їх властивість стимулювати ріст і розмноження бактерій [32, 33], що зовсім небажано при туберкульозі.

Російський імуотропний засіб **поліоксидоній** виявляє імуностимулювальну дію на гуморальну імунну відповідь та фагоцитарну ланку імунітету, посилює кооперацію Т-і В-лімфоцитів [20]. Групою авторів [2] проводилося дослідження, присвячене вивченню ролі цього препарату в комплексній терапії пацієнтів з активним туберкульозом легень. Було встановлено, що прийом поліоксидонію хворими з інтоксикаційним синдромом сприяв повній його ліквідації вже через 1 місяць після проведеного лікування у 77% пацієнтів. У контрольній групі симптоми інтоксикації протягом такого само проміжку часу зникли лише в 47,8% випадків. Окрім того, припинення бактеріовиділення спостерігалось у 80% хворих основної групи, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 60%. Через місяць після закінчення імунотерапії значне розсмоктування інфільтрації виявлено у 52% хворих основної та тільки у 10,3% пацієнтів контрольної групи. Закриття порожнин розпаду через місяць після закінчення прийому поліоксидонію відзначалося у 36,4% випадків в основній групі та в 16,7% випадків – у контрольній. При дослідженні впливу поліоксидонію на імунологічні параметри у пацієнтів із туберкульозом легень з'ясувалося, що головним чином препарат впливав на фагоцити периферичної крові – моноцити й нейтрофіли. Так, у хворих основної групи через місяць після закінчення курсу прийому поліоксидонію спостерігалися відновлення поглинальної здатності моноцитів, нормалізація рівнів спонтанної люмінозалежної та індукованої люцигенінзалежної хемілюмінесценції нейтрофілів. Поліоксидоній, виявляючи себе як антиоксидант, впливав на вираженість запальних

реакцій і цим самим сприяв гальмуванню надмірного утворення сполучної тканини в легенях. Позитивний імунологічний ефект поліоксидонію проявлявся відразу після закінчення курсу терапії, але зберігався лише протягом місяця. На думку інших авторів [5], незважаючи на те, що імуномодулювальні властивості поліоксидонію вивчено в експериментах на тваринах і в клінічних випробуваннях, фундаментальних досліджень клітинних та молекулярних механізмів його дії поки що недостатньо.

Деякі дослідники займалися вивченням можливостей застосування російського індуктора інтерферону під назвою **циклоферон** [15]. У результаті проведеної терапії цим препаратом через 6 міс лікування в основній групі встановлено зниження (на 30%) бактеріовиділення, прискорення темпів закриття порожнин розпаду порівняно з показниками у хворих, які отримували стандартну поліхіміотерапію. Крім того, в основній групі на 40% знизилася частота порушень функціональної активності печінки. Отже, у процесі лікування більш вираженими були позитивні зміни в групі пацієнтів, які отримували циклоферон, що корелювало з клінічним перебігом захворювання. Однак вузький профіль проведених імунологічних досліджень не дозволив виявити вплив цього препарату на клітинну та макрофагальну ланки імунної системи хворих на туберкульоз.

Інший російський препарат – **кіпферон** (у вигляді ректальних супозиторіїв) являє собою поєднання рекомбінантного людського α_2 -інтерферону та комплексного імуноглобулінового препарату, який включає імуноглобуліни класів А, G і M, виділених із плазми та сироватки крові людини. Ряд російських учених [11] займалися вивченням властивостей цього препарату та його ефективності при комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень. Виявлено позитивний вплив кіпферону на клінічний перебіг туберкульозу. Так, стійка нормалізація температури тіла, припинення нічного потовиділення, покращання самопочуття відмічалися через 2 тиж у 38,9% хворих основної та лише у 21% учасників контрольної групи. При лабораторному обстеженні через 1 місяць лікування у пацієнтів основної групи частіше спостерігалася нормалізація показників гемограми. Такі показники, як частота та строки припинення бактеріовиділення, були більш сприятливими в основній групі. Так, через 3 міс бактеріовиділення зберігалось у 17,2% хворих основної та у 12,5% пацієнтів контрольної групи. Значне розсмоктування запальних вогнищ у легенях, закриття чи зменшення порожнин розпаду зафіксовано у 81,5% осіб із деструкцією легеневої тканини в основній та у 75% пацієнтів у контрольній групі. Відмічався також позитивний вплив кіпферону на показники клітинного імунітету. Так, збільшення кількості CD3+-клітин у хворих основної групи було більш вираженим порівняно з контрольною групою ($54,6 \pm 3,5$ і $58,4 \pm 2,8\%$ відповідно). Достовірне зменшення кількості CD4+-лімфоцитів відмічалось у хворих основної групи (з $44,9 \pm 0,75$ до $39,2 \pm 1,2\%$), тоді як у контрольній групі їх кількість зростала (з $43,7 \pm 1,0$ до $46,8 \pm 1,1\%$). Кількість CD8+-клітин збільшувалась у пацієнтів основної групи (з $16,7 \pm 0,84\%$ перед лікуванням до $24,9 \pm 1,6\%$ після нього). У хворих контрольної групи число CD8+-клітин не змінювалося ($20,8 \pm 1,1$ і $22,8 \pm 1,6\%$ відповідно). Однак необхідно зазначити, що оскільки препарат являє собою суміш білкових субстанцій, при його застосуванні можна очікувати підвищення частоти алергічних реакцій, адже поширеність медикаментозної алергії серед хворих на туберкульоз значно вища, ніж серед інших категорій населення.

Останніми роками серед імуномодулювальних засобів особливу увагу привертають препарати мурамілпептидного ряду, які нині відносять до останнього, 3-го покоління імуномодуляторів бактеріального походження. Ще наприкінці 1970-х років група вчених на чолі з E. Lederer встановили, що мінімальна структурна ділянка пептидогліканового ланцюга стінки мікобактерій, а саме глікопептид N-ацетил-мураміл-L-аланіл-D-ізоглутамін – мурамілдіпептид, являє собою водорозчинну речовину, яка справляє сильний ад'ювантний ефект, має здатність стимулювати протинфекційну резистентність, протипухлинний імунітет, активувати імунокомпетентні клітини, стимулювати синтез низки цитокинів і лейкопоез [1]. Проте з огляду на виражену пірогенну дію і досить швидке виведення з організму використовуватися як лікарський препарат він не міг. Тому пізніше в нашій країні та за кордоном було синтезовано аналоги мурамілдіпептиду, одні з яких отримали дозвіл на медичне застосування, а інші наразі проходять клінічні випробування.

Установлено, що головною мішенню в організмі для дії імуномодуляторів мурамілпептидного ряду є фагоцитарні клітини [7, 8]. Під дією цих імуномодуляторів зростають фагоцитоз та внутрішньоклітинний кілінг захоплених бактерій, а також продукція протизапальних цитокинів, які є необхідними для ініціювання гуморального та клітинного імунітету. Як наслідок, відбуваються посилення продукції антитіл, активація утворення антигенспецифічних Т-хелперів і Т-кілерів, захоплення та кілінг мікроорганізмів за рахунок активації лізосомальних ферментів та утворення активних форм кисню, кілінг пухлинних, вірус- та бактерійінфікованих клітин, посилення презентації антигенів клітинами імунної системи, збільшення кількості клітин-кілерів і цитокинів (інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлин, колоніестимулюючих факторів). Під впливом цих препаратів може підвищуватися і протипухлинна резистентність організму [9, 10, 39], що також має значення у фізіотерапії, оскільки у хворих на туберкульоз у низці випадків спостерігається поєднання раку зі специфічним ураженням органів дихання.

На сьогодні найбільш вивченими імуномодуляторами мурамілпептидного ряду є лікопід в Росії та ліастен в Україні. За даними літератури [1, 3, 18], діюча речовина **лікопиду** має здатність впливати практично на всі популяції клітин імунної системи (макрофаги, Т- і В-лімфоцити), насамперед – на клітини моноцитарно-макрофагальної ланки, дефект якої відіграє основну роль у патогенезі таких хронічних інфекцій, як туберкульоз. Проте основним призначенням лікопиду є відновлення лейкопоезу та імунітету після радіо- і хіміотерапії у хворих на рак [19, 20]. Окремі автори наводять дані щодо ефективності лікопиду при онкологічних захворюваннях [35, 36], зокрема при пухлинних ураженнях шлунково-кишкового тракту, і вказують, що лікопід є перспективним препаратом у лікуванні інфекційних ускладнень у пацієнтів з поширеними формами злоякісних новоутворень і може бути рекомендований для застосування в комплексній терапії хворих з онкопатологією.

У літературі є також відомості щодо ефективності лікопиду в комплексній терапії хворих на туберкульоз. Так, в осіб із казеозною пневмонією, інфільтративним, дисемінованим та фіброзно-кавернозним туберкульозом легень [3] він сприяв більш швидкому зменшенню вираженості симптомів туберкульозної інтоксикації, стабілізації специфічного процесу та значному покращанню клініко-рентгенологічної картини захворювання, а також позитивний

динаміці показників картини крові. Так, в основній групі спостерігалася тенденція до збільшення абсолютного вмісту CD3+/CD4+- і CD3+/CD8+-клітин, тоді як у контрольній – зниження їх вмісту. До того ж в основній групі було виявлено зростання фагоцитарного індексу нейтрофілів та моноцитів, що свідчило про посилення поглинальної функції фагоцитів. У цій групі відзначалося також підвищення внутрішньоклітинної бактерицидності фагоцитів. У контрольній групі показники фагоцитарної ланки залишилися без суттєвих змін. Таким чином, на думку авторів, застосування імуномодулятора лікопиду в комплексній терапії хворих на туберкульоз легень сприяло реалізації більш виражених позитивних клінічних та імунологічних ефектів у перебігу туберкульозу. Однак слід додати, що імуномодулювальний засіб лікопід в Україні офіційно не зареєстрований і тому не може застосовуватися в медичній практиці.

Особливе місце серед імуномодуляторів мурамілпептидного ряду останнього, 3-го покоління посідає вітчизняний оригінальний препарат **ліастен**, основною діючою речовиною якого є природний мурамілпентапептид із клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii*. Ліастен належить до імуномодуляторів мурамілпептидного ряду природного походження з широким спектром дії. Він стимулює функцію макрофагів, нормалізує кількість Т-лімфоцитів, активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, посилює цитотоксичний ефект макрофагів, стимулює лейкопоез, підвищує цитотоксичну активність природних клітин-кілерів [7, 8]. Ефективність та безпечність цього препарату доведено в багатоцентрових відкритих клінічних дослідженнях при злоякісних новоутвореннях легень, молочної залози, верхніх дихальних шляхів, при лімфомах, а також у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень [4, 17, 25, 29, 39]. Так, указаний лікарський засіб знижував частоту розвитку первинних лейко- та лімфопеній, а також достовірно підвищував рівень лейкоцитів периферичної крові до закінчення курсу цитотоксичної терапії у пацієнтів із вторинними лейкопеніями. Ліастен виявляв імунокоригуючу дію на субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові (Т-, В-, О-); підвищував природну кілерну та фагоцитарну активність, а також спонтанну продукцію макрофагальними клітинами периферичної крові інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлин [25], нормалізував уміст імуноглобулінів А та циркулюючих імунних комплексів у онкологічних хворих порівняно з аналогічними показниками до лікування та імунологічними показниками крові у пацієнтів, яким ліастен не призначали. Вищезгадані автори показали, що стабілізація за допомогою ліастену кількості лейкоцитів периферичної крові робить можливим проведення курсу запланованої цитотоксичної (радіо- та/або хіміо-) терапії у повному обсязі, що є дуже важливим в онкології. Встановлено, що використання ліастену також покращує ефективність паліативної терапії хворих на рак легень [40] та базисного лікування пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень [6], котрі також досить часто поєднуються з туберкульозом.

Існує також позитивний досвід застосування ліастену у хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень [23, 24]. Показано, що після прийому ліастену в пацієнтів відбувалися позитивні зміни у субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові,

а також покращувалися показники, що характеризують фагоцитарну активність нейтрофілів. Також було встановлено підвищення абсолютного вмісту CD3+/CD19--клітин, абсолютного та відносного вмісту CD3+/CD4+-клітин, збільшення показника фагоцитарної активності нейтрофілів, тобто доведено, що імуномодулятор ліастен стимулював захисну імунну відповідь макроорганізму. У подальшому було відмічено, що в основній групі хворих значно швидше зникали клінічні ознаки туберкульозної інтоксикації, фізикальні зміни в легенях, скоріше припинялося бактеріовиділення та відмічалось рубцювання деструкції легеневої тканини. На підставі отриманих даних автори запропонували використовувати цей імуномодулятор у комплексній терапії хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень.

Окрім медикаментозних методів, з метою імунокоригуючої терапії також можуть призначатися немедикаментозні

процедури. З-поміж немедикаментозних методів імунокорекції у хворих на туберкульоз застосовуються ентеросорбція, гемосорбція, спелеотерапія, магнітотерапія, лазеротерапія тощо, хоча їх ефективність остаточно не доведена.

Аналіз літературних та власних даних дає змогу зробити висновок про перспективність та доцільність застосування імуномодулювальних засобів у комплексному лікуванні хворих на туберкульоз. Також можна вважати перспективним подальший пошук та впровадження у практику нових лікарських засобів, особливо вітчизняного виробництва, які мають імунотропну дію, оскільки далеко не всі наявні на сьогодні імуномодулятори характеризуються достатньо високою ефективністю, безпечністю і зручністю у використанні.

Список літератури знаходиться в редакції